

NEUROPATHIES OPTIQUES PARANÉOPLASIQUES

S MAJZOUB

1. INTRODUCTION

La confirmation de la nature paranéoplasique d'un syndrome ophtalmologique, en particulier quand il précède le diagnostic de la maladie cancéreuse, a un impact non négligeable sur le pronostic de cette dernière. Ce tableau peut aussi survenir à n'importe quel stade de l'histoire de la maladie et représenter un indicateur d'évolutivité (rechutes, métastase) ⁽¹⁾. Parmi les syndromes paranéoplasiques neuro-ophtalmologiques, si les rétinopathies (CAR syndrome) sont rares, les neuropathies optiques paranéoplasiques (NOP) sont extrêmement rares: Chan, dans une revue de la littérature en 2003 ⁽²⁾, a retrouvé 18 cas depuis les premiers cas décrits par Hoogenraad et al en 1989 et par Oohire en 1991.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie est souvent liée à un processus dysimmunitaire humoral ou cellulaire: une auto-immunité avec des anticorps contre les antigènes tumoraux et une antigénicité croisée avec des antigènes de certains tissus sains de l'organisme ⁽¹⁾. En 1992, Malik et al. sont les premiers à suggérer un mécanisme immunologique comme hypothèse physiopathologique. Dans le sérum d'un patient présentant une NOP, ils ont identifié des anticorps dirigés contre le cytoplasme de cellules gliales et neuronales ⁽³⁾ en particulier contre les CRMP (collapse response-mediating proteins, appelées aussi CV2). Ces dernières sont des protéines impliquées dans la régulation des signaux de croissance pendant la neurogenèse. Le sous-type CRMP-5 est normalement présent chez l'adulte dans la rétine, le nerf optique et les neurones du système nerveux central et périphérique. Le CRMP-5 a également été retrouvé dans le cytoplasme des cellules tumorales du cancer broncho-pulmonaire à petites cellules. Ainsi, la réponse immunitaire déclenchée par le CRMP-5 tumoral s'accompagne d'une action auto-immune contre les neurones qui comportent le CRMP-5.

D'autres autoanticorps, y compris l'anti-aquaporine-4, dirigés contre différentes protéines des cellules du système nerveux ont été rapportés dans des cas plus ou moins isolés.

Les études histologiques du nerf optique retrouvent une infiltration lymphocytaire périvasculaire, une perte axonale ou une démyélinisation ^(2,3). L'analyse

immunohistochimique met en évidence un excès de cellules T CD8+ envahissant le nerf optique.

3. DIAGNOSTIC POSITIF

La NOP est un diagnostic d'élimination, à envisager après avoir exclu les autres étiologies des neuropathies optiques.

Le tableau clinique s'installe selon un mode subaigu: baisse d'acuité visuelle rapidement progressive, unilatérale ou le plus souvent bilatérale, non douloureuse, associée à un scotome central et une dyschromatopsie, le fond d'œil est normal ou comporte un œdème papillaire, les PEV sont altérés, l'ERG est normal.

Cette neuropathie optique est parfois isolée, elle s'inscrit en général dans un syndrome neurologique plus ou moins complexe réalisant un tableau d'encéphalomyélite-neuropathie sensitive paranéoplasique. Il s'y associe, à des degrés différents, une atteinte centrale et périphérique du système nerveux, une encéphalite du tronc cérébral, une encéphalite cérébelleuse, avec un cortège plus ou moins complexe d'atteintes oculomotrices ⁽¹⁾.

Des NOP ont été décrites dans le cadre de neuro-myélites optiques (NMO ou syndrome de Devic) séropositives ^(4,5,7,8): Ontaneda et al ⁽⁶⁾ ont étudié 41 patients ayant une NMO séropositive, ils ont retrouvé 6 tumeurs malignes chez 5 des patients soit 12,2 %, la moyenne d'âge lors du diagnostic de NMO était de 48,7 ans, chez les patients de plus de 50 ans (20 patients) la fréquence monte à 20 %.

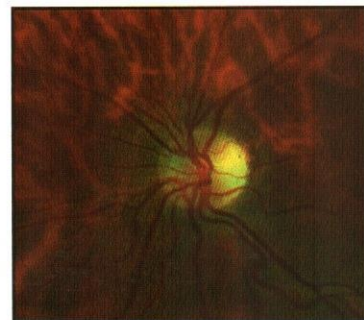
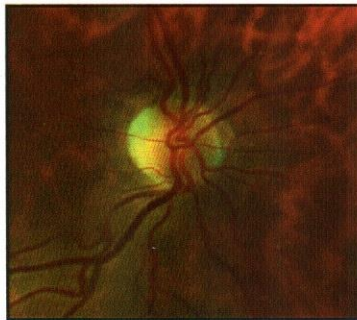
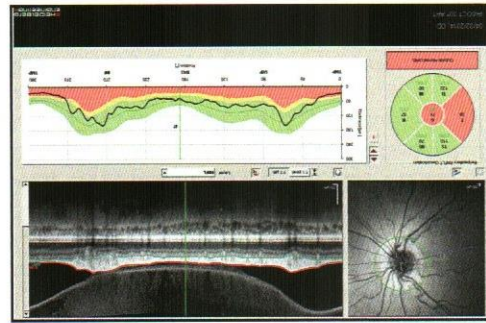
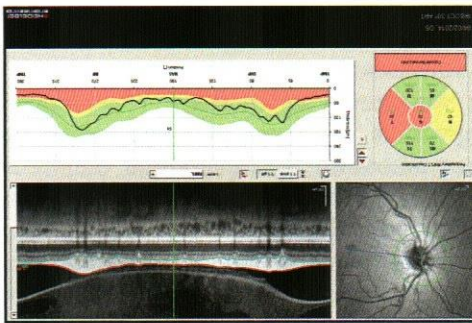
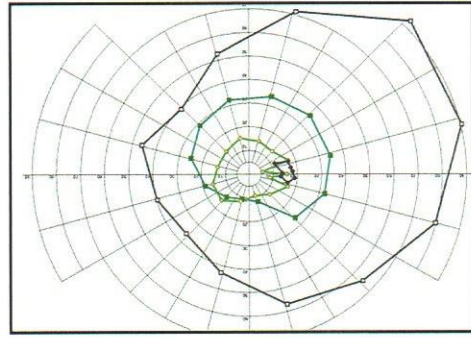
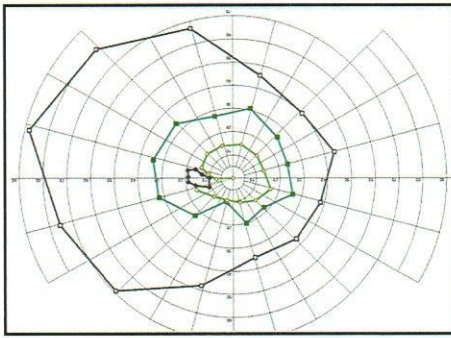
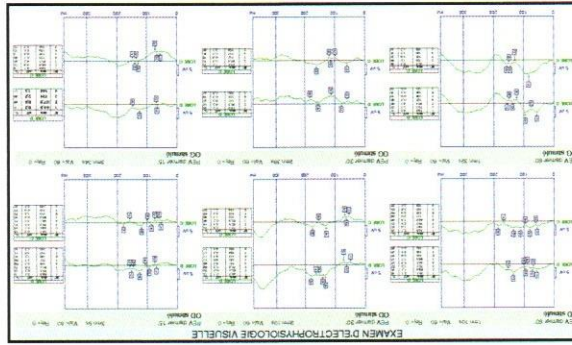
Il n'y a pas de critères diagnostiques cliniques pour définir les NOP, mais Cross et al ⁽³⁾ ont décrit une triade clinique évocatrice: une neuropathie optique, une diffusion à partir des vaisseaux rétiens à l'angiographie et la présence de cellules dans le vitré. Le diagnostic est étayé par la recherche dans le sérum d'autoanticorps anti CRMP-5. L'analyse du LCR montre une lymphocytose, une hyperprotéinorachie, la présence de bandes oligoclonales, et des taux d'IgG égaux ou supérieurs aux taux sériques. La cytologie du LCR ne met pas en évidence de cellules cancéreuses ⁽³⁾.

4. ÉTIOLOGIE

Parmi les néoplasies associées à une NOP, le cancer broncho-pulmonaire à petites cellules (CBPPC) est le plus fréquent: en 2013, une revue de la litté-

Figure 1 (C Arndt) : Un patient de 65 ans se présente avec une baisse d'acuité visuelle bilatérale dans un contexte d'altération de l'état général avec amaigrissement évoluant depuis 6 mois. L'interrogatoire ne retrouve pas d'intoxication alcoolo-tabagique. L'acuité visuelle est à 1/10 Parinaud 8 à droite et 1/20 Parinaud 14 à gauche. Une pâleur papillaire temporale (a+b) est associée à un amincissement de la couche des fibres nerveuses rétiniennes en intermaculo-papillaire (c+d). Un scotome centro-caecal bilatéral est constaté à la périmétrie Goldmann (e+f). Aucune réponse structure n'est obtenue au PEV (g). Le bilan sanguin révèle une anémie mégaloblastique et une diminution des folates sérique et érythrocytaire. Après un bilan d'imagerie complet, un gliogonome est découvert. Après exérèse chirurgicale et supplémenta- tion en folate, l'acuité visuelle est remontée à 10/10 Parinaud 2 à droite et 5/10 Parinaud 5 à gauche.

1g	
1e	1f
1c	1d
1a	1b



rature a retrouvé au moins 56 cas de NOP dont la majorité est en rapport avec un CBPPC ⁽³⁾.

Divers cancers associés à une NOP ont été rapportés dans des cas relativement isolés ^(2,3): lymphomes de Hodgkin et non Hogkiniens, adénocarcinome pancréatique à glucagon (**Fig. 1**), neuroblastome, sarcome utérin, thymome, différents carcinomes (mammaire, prostatique, naso-pharyngé, bronchique, papillaire de la thyroïde, pulmonaire sans petites cellules, rénal). Schoenberger et al ont rapporté un cas de NOP avec un mélanome cutané ⁽⁹⁾. Différentes néoplasies ont été retrouvées dans un contexte de NMO séropositives à anti-aquaporine 4: carcinome neuroendocrine du petit intestin avec métastases hépatiques ⁽⁵⁾, carcinome gastrique ⁽⁴⁾, adénocarcinome pulmonaire ⁽⁷⁾, thymome invasif (IgG anti-aquaporine-4 et anticorps antinucléaire neuronal de type 1) ⁽⁸⁾, carcinome mammaire, lymphome, carcinome cervical et leiomyosarcome ⁽⁶⁾.

5. TRAITEMENT

Le **traitement** des NOP est celui de la tumeur primitive. Il permet de stabiliser ou parfois améliorer l'atteinte visuelle. Mais dans certains cas la perte visuelle s'accroît.

S'agissant d'une atteinte auto-immune, il paraît justifié de recourir, en plus du traitement de la tumeur, à un traitement immunosuppresseur. Les corticostéroïdes sont le plus souvent utilisés avec des résultats variables. En fonction de la sévérité de l'atteinte vitréenne et de la diffusion des vaisseaux rétiniens un traitement intraoculaire peut être envisagé. Il s'agit d'injections intra vitréennes de triamcinolone (4 mg) qui en général permettent une stabilisation ou une certaine amélioration de l'acuité visuelle ⁽³⁾.

6. CONCLUSION

Malgré la grande rareté des NOP, il faut savoir l'évoquer devant une neuropathie optique qui reste sans diagnostic étiologique, notamment chez un patient de plus de 50 ans. Le diagnostic précoce de la maladie primitive permet ainsi une prise en charge rapide essentielle pour le pronostic.

REFERENCES

1. **Delyfer MN, Sahel JA.** Syndromes Paranéoplasiques en Neuro-Ophtalmologie. In Approche étiologique des affections neuro-ophtalmologiques, Pathologie Tumorale. *Rapport de la SFO, Neuro-ophtalmologie, Safran AB, Ed by Masson, Paris, 2004, 704-709.*
2. **Chan JW.** Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. *Surv Ophthalmol.* 2003; 48:12-38.
3. **Rahimy E, Sarraf D.** Paraneoplastic and non-paraneoplastic retinopathy and optic neuropathy: evaluation and management. *Surv Ophthalmol.* 2013; 58:430-58.
4. **Al-Harbi T, Al-Sarawi A, Binfalah M, Dermime S.** Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with stomach carcinoid tumor. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2014; 7:116-9.
5. **Figueroa M, Guo Y, Tselis A, Pittock SJ, Lennon VA, Lucchinetti CF, Lisak RP.** Paraneoplastic neuromyelitis optica spectrum disorder associated with metastatic carcinoid expressing aquaporin-4. *JAMA Neurol.* 2014; 71:495-8.
6. **Ontaneda D, Fox RJ.** Is neuromyelitis optica with advanced age of onset a paraneoplastic disorder? *Int J Neurosci.* 2014; 124:509-11.
7. **Verschuur CV, Kooi AJ, Troost D.** Anti-aquaporin 4 related paraneoplastic neuromyelitis optica in the presence of adenocarcinoma of the lung. *Clin Neuropathol.* 2015; 34:232-6.
8. **Yang HK, Woo SJ, Park WY, Hwang JM** Paraneoplastic neuromyelitis optica associated with ANNA-1 antibodies in invasive thymoma. *BMC Ophthalmol.* 2014; 14:106.
9. **Schoenberger SD, Kim SJ, Lavin P.** Paraneoplastic optic neuropathy from cutaneous melanoma detected by positron emission tomographic and computed tomographic scanning. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130:1223-25.